PSYCHOEXPERIMENTELLE TESTUNTERSUCHUNGEN

NACH AMANTADIN-GABE

BERNHARD BALZER

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0091

Aus dem EEG-Laboratorium (Leiter: Prof. Dr. J. KUGLER) der
Neurologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. SCHRADER) und
der Anaesthesiologischen Abteilung (Leiter: Prof.Dr.A.DOENICKE)
der Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Prof.Dr.A.HOLLE)
der Universität München

Psychoexperimentelle Testuntersuchungen nach Amantadin-Gabe

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard BALZER
aus
Donauwörth

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. KUGLER
Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. DOENICKE
Dekan: Prof. Dr. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite:
I.	PROBLEM	4
II.	METHODE	5
III.	ERGEBNISSE	14
IV.	DISKUSSION	28
V.	ZUSAMMENFASSUNG	36
VI.	LITERATUR	37

I. P R O B L E M

Adamantyl- (1) -amin (Amantadin) = AAS (Amino-adamantin-sulfat) wurde zur Prophylaxe und Therapie der Virusgrippe (Influenza) angewandt.

AAS ist eine stabile, weiße, wasserlösliche, kristalline Substanz, die eine reproduzierbare Hemmung der Vermehrung bestimmter Viren, besonders der A und Rubella-Stämme bewirkt. Die Wirkung als Virostaticum ist durch klinische und pharmakologische Untersuchungen bestätigt (VÖLLER). Dabei konnten sowohl bei intravenösen Gaben wie per os keine besonderen Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitszeichen festgestellt werden.

Bei Patienten, die das Medikament zur Grippeprophylaxe erhalten hatten und gleichzeitig an einer Parkinsonschen Krankheit litten, wurde eine Besserung der bestehenden Bewegungsstörungen beobachtet. Nach Untersuchungen von FÜNFGELD zeigte sich in 17 von 25 Fällen eine günstige Beeinflussung des Rigors, des Tremors in 15, der Akinese in 8 Fällen. FÜNFGELD nimmt an, daß AAS an einem aktivierenden unspezifischen System angreift (retikuläres, aktivierendes Hirnstammsystem). Dafür spricht die Beobachtung, daß bei schizophrenen Patienten, die infolge mehrfacher Elektrokrampf-Behandlung ein erheblich verlangsamtes EEG aufwiesen, dieses nach Gabe von AAS innerhalb von 24 bis 48 Stunden normalisiert war. Psychosen wurden nicht aktiviert, es zeigte sich jedoch ein vermindertes Schlafbedürfnis.

Es kann angenommen werden, daß Stoffwechselvorgänge durch Amantadin beschleunigt werden.

In dieser Untersuchung sollte nun mit kombinierten psychoexperimentellen Tests geprüft werden, ob ein Einfluß des AAS

auf die Vigilanz und die Leistungsfähigkeit an gesunden Versuchspersonen erkennbar ist, und ob Nebenwirkungen bestehen.

Um eine eventuelle Stoffwechsel-Beschleunigung durch AAS zu erfassen, wurde den Versuchspersonen, deren Verhalten unter dem Einfluß von AAS durch bestimmte Vergleiche festgestellt werden sollte, Phenobarbital verabreicht und damit eine Änderung der Vigilanz und der psychoexperimentellen Leistung ausgelöst.

II. METHODE

A. Versuchsanordnung

Für die Untersuchungen wurden 8 Versuchspersonen (5 weiblich, 3 männlich) im Alter von 19 - 30 Jahren herangezogen, die sich freiwillig zur Verfügung stellten. Als Auswahlkriterien galten ein guter physischer und psychischer Allgemeinzustand.

Die Versuchspersonen erhielten in einem doppelten Blindversuch, der zweimal im Abstand von mehreren Tagen stattfand, zwei gleichaussehende Dragees. Diese enthielten entweder:

Adamantyl-(1)-aminsulfat = AAS	100 mg
Phenylaethylbarbitursäure	100 mg

oder:

Placebo	
Phenylaethylbarbitursäure	100 mg

Die Dragees wurden 90 Minuten vor Beginn der Testreihe verabfolgt. Die Reihenfolge der Mittel war randomisiert, der entsprechende Schlüssel von einer unbeteiligten dritten Person entworfen und dem Versuchsleiter erst nach Abschluß der Untersuchungen eröffnet worden.

Die Reihenfolge der Versuche war folgende:

Versuchs-person Nr.	Placebo + Barbiturat als Versuch Nr.	AAS + Barbiturat als Versuch Nr.
1	1	10
2	9	2
3	15	3
4	4	12
5	5	11
6	14	6
7	7	13
8	16	8

Die psychoexperimentellen Tests umfaßten fünf Aufgaben, die sich durchschnittlich über 40 Minuten erstreckten.

Die zur Prüfung der Konzentrations- und Leistungsfähigkeit benutzten Testmethoden wurden von den Probanden jeweils vor Versuchsbeginn solange geübt, bis ein besseres Resultat durch Übungsgewinn nicht mehr zu erwarten war.

Geprüft wurden:

1. Labyrinth-Test n. CHAPUIS	Kombinationsgabe
2. Zahlenschreibtest n. HORATZ	Visueller Überblick
3. MIERKE-Test	Reaktionsvermögen
4. Track-Tracer	Feinmotorik
5. Konzentrationsleistungs-Test n. DÜKER	Konzentrationsvermögen

B. DIE PSYCHOEXPERIMENTELLEN TESTUNTERSUCHUNGEN UND IHRE AUSWERTUNG

Test 1 — Labyrinth Test

(Mittlere Dauer ca. 2 Minuten)

Der Labyrinth Test nach CHAPUIS ist ein komplexes Untersuchungsverfahren. Eine Reihe von psychischen Faktoren kommen hier ins Spiel, sie reichen von der praktischen Intelligenz, die eine effektive Handlung voraussetzt und in einer sprachunabhängigen Leistung zum Ausdruck kommt, bis hin zur Konzentrationsfähigkeit, Lernfähigkeit und anderen charakterlichen Eigenschaften.

In unserer Testreihe interessierten hauptsächlich Kombinationsgabe und Situationsüberblick.

Der Test umfaßt drei in Größe und Schwierigkeit sich steigernde Quadrate. Der Proband muß versuchen in möglichst kurzer Zeit und ohne einen falschen Weg einzuschlagen vom Mittelpunkt des jeweiligen Quadrates aus die Spur nach Außen nachzuzeichnen. Jeder falsch eingeschlagene Weg wird je nach der Tiefe des Eindringens in eine Sackgasse nach einer von CHAPUIS festgelegten Schablone bewertet. Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Versuchsperson Nr. 7

Es zählt als

0,5 Fehler, wenn der Proband den Übergang vom richtigen Weg zur Sackgasse eben überschreitet,

1 Fehler, wenn er in die Sackgasse eindeutig eingedrungen ist aber anhält,

1,5 Fehler, wenn er tiefer vorgestoßen ist,

2 Fehler, wenn er fast oder ganz bis ans Ende der Sackgasse vorgedrungen ist.

Ein mehrmaliges Hin- und Herziehen in einem Gang wird nicht als Fehler gewertet, solange der Proband nicht in eine Sackgasse gerät. Dies führt aber naturgemäß zu einer verlängerten Durchführungszeit und erscheint dadurch im Ergebnis.

Zur Bestimmung des Gesamtergebnisses werden Fehlerzahl und Zeit in Bewertungspunkte umgesetzt.
Die Fehlerzahl ergibt nach folgender Gleichung die Bewertungspunkte P 1 für die Gesamtpunktzahl:

$$P\ 1 = 16 - F$$

Die Bewertungspunkte P 2 wurden aus der Tabelle für Zeit-Punkte von CHAPUIS abgelesen.
Beide Werte werden dann addiert, somit stellt eine Ziffer eine gewisse Gesamtbewertung des Testverhaltens dar. Eine geringere Fehlerzahl und eine kürzere Zeit zur Durchführung der Aufgabe ergeben eine höhere Zahl von Leistungspunkten.

Die Gesamtpunktzahl ergibt sich somit aus:

$$P = P\ 1 + P\ 2$$

Test 2 — Schreibtest n. HORATZ

(Mittlere Dauer: unter 1 min.)

Der Schreibtest nach HORATZ prüft im Wesentlichen visuelles Orientierungsvermögen, Situationsüberblick und abstraktes Vorstellungsvermögen.

Die Versuchsperson schreibt die Zahlen von 1000 ausgehend rückwärts, jeweils in Fünferreihen nebeneinander, so daß alle durch fünf teilbaren Zahlen links zu stehen kommen, und zuletzt unten links die Zahl 975 erscheint.

Die dazu benötigte Zeit wird in Sekunden gestoppt. Die Bewertung ergibt sich aus der Zeit in Sekunden plus der Anzahl der Schreib-, Zahl-, oder Bildfehler.

Ein Schreibfehler liegt vor, wenn die Versuchsperson eine falsche Zahl schreibt, sie jedoch anschließend verbessert.
Als Zahlfehler gilt, wenn die Versuchsperson eine Zahl schreibt, die nicht in die natürliche Reihenfolge der Zahlen von 1000 rückwärts paßt.
Läßt der Proband die Bedingung außer acht, die Fünferkolonnen einzuhalten und alle durch fünf teilbaren Zahlen links zu schreiben, so gilt dies als Bildfehler.

Die Bewertungspunkte ergeben sich aus der Zeit T und der Anzahl der verschiedenen Fehler:

S = Schreibfehler, Faktor: 0,5
Z = Zahlfehler, Faktor: 1
B = Bildfehler, Faktor: 2

Um die verschiedene Wertigkeit der Fehler in der Gesamtpunktzahl unterzubringen, wurde der Multiplikationsfaktor 0,5 , 1 , 2 gewählt.

Um den Leistungscharakter einer kurzen Zeit und einer geringen Fehlerzahl in einer linear steigenden Zahlenreihe auszudrücken, wird folgende Formel verwendet:

$$P = 100 - (T + S/2 + Z + 2B)$$

Test 3 Track-Tracer

(Mittlere Dauer ca. 20 sec.)

Das Track-Tracer Gerät eignet sich im Besonderen zur Prüfung der sensomotorischen Koordination und Feinmotorik.

Der Proband soll mit einem bleistiftähnlichen Kontaktstift in möglichst kurzer Zeit eine geschlängelte Linie nachzeichnen. Zu beiden Seiten dieser Linie sind Kontaktpunkte angebracht, die bei Berührung einen Impuls auslösen, der automatisch von einem Anzeigegerät gezählt wird.

Bewertet werden bei diesem Test die benötigte Zeit und die Anzahl der Fehler.

Die Zeit (in Sekunden) und die Fehler werden mit einer Umrechnungsformel von CHAPUIS in einen der Leistung direkt proportionalen Punktwert umgewandelt.

Die Formel lautet:

$$P = 32{,}5 - F - 0{,}5 \cdot (\sqrt{2T - 29{,}75} - 1{,}5)$$

Über die Ableitung der Funktion siehe bei H. POST.

Test 4 — Reaktionstest n. MIERKE

(Dauer ca. 3,5 Minuten)

Mit dem Determinationsgerät nach MIERKE wird die Reaktionsgeschwindigkeit geprüft. Der Proband soll innerhalb kurzer Zeit: Sehen - Wahrnehmen - Suchen - Beantworten.

Die Versuchsperson sitzt vor einem Schaltpult, an dem in unregelmäßiger Folge beleuchtete Felder mit verschiedenen Farben und verschiedenen Symbolen (Quadrate, Dreiecke und andere geometrische Figuren) für die Dauer von etwa 2 Sekunden aufleuchten. Innerhalb dieser Zeit muß der Proband die den Zeichen oder Farben entsprechenden Löschknöpfe finden und drücken.
Die Löschknöpfe befinden sich in einer Reihe unterhalb der beiden Reihen mit den Farben und Symbolen.
Ein Zählwerk registriert die richtig und rechtzeitig beantworteten Lichtsignale.

Als Zeichen wurden gewählt:
Die Farben waren: weiß, gelb, blau, rot.

Die Zahl der zu beantwortenden Impulse war 50, die Aufleuchtdauer betrug 1,8 Sekunden, die Intervalle 2,2 Sekunden. Die Gesamtdauer des Tests belief sich auf 3 Minuten 20 Sekunden.

Test 5

Konzentrationsleistungs-Test
nach DÜKER (KLT)
(Dauer 30 Minuten)

Der Konzentrationsleistungs-Test prüft die Konzentrationsfähigkeit der Versuchsperson über längere Zeit.

150 einfache Rechenaufgaben sind derart zu lösen, daß die Zwischenergebnisse der Subtraktions- bzw. Additionsaufgaben kurzfristig zu merken sind, da sie mit dem Ergebnis des 2. Teiles der einzelnen Aufgaben zu addieren bzw. subtrahieren sind.

Das Lösen der KLT-Aufgaben ist typisch für eine Koordination:
Auffassen - Rechnen - Merken - Vorstellen - Entscheiden - Wollen.
Die Lösung der Aufgabe erfordert ein geordnetes Zusammenwirken aller dieser Tätigkeiten.

Die Fähigkeit zur psychischen Anspannung, um mehrere geistige Elementarvorgänge zu koordinieren, wird als Konzentrationsfähigkeit definiert.

Je mehr Aufgaben in der Zeit von 30 Minuten gerechnet werden und je geringer dabei die Zahl der Fehler ist, desto besser ist die Konzentrationsfähigkeit.

Der KLT liefert für jede Versuchsperson zwei zahlenmäßige Informationen, einen Meßwert für die Leistungsmenge, einen anderen für die Leistungsgüte. Beide sind gleichermaßen Ausdruck der Konzentrationsfähigkeit, mit dem Unterschied, daß die Leistungsmenge mehr der Antriebsfunktion, die Leistungsgüte mehr der Kontrollfunktion entspricht.

Wie Erfahrungen und Stabilitätsuntersuchungen von DÜKER ergeben haben, ist die Leistungsgüte von der Disposition wesentlich mehr abhängig und daher in unserem Falle interessanter, als die Leistungsmenge. Sie scheint mehr durch die Konstitution bestimmt zu sein.

Die Auswertung des KLT-Ergebnisses erfolgt nach zwei Richtungen:

a) Leistungsmenge
Es wird die Gesamtzahl der in der Zeit von 30 Minuten richtig und falsch gelösten Aufgaben ermittelt. Nach DÜKER und LIENERT erfordert auch eine falsch gelöste Aufgabe ein gewisses Maß an Konzentration und ist somit positiv zu werten.
Dieser Wert erscheint als RWL = "Leistungs-Rohwert".

b) Leistungsgüte
Sie verhält sich indirekt proportional zur Zahl der festgestellten Fehler. Nach DÜKER eignet sich hier die Bestimmung der sogenannten Fehlerprozente, d.h. die Feststellung, wie viele falsche Ergebnisse auf 100 zu Ende geführte Aufgaben gekommen sind. Also nach folgender Formel:

$$F\% = 100 \cdot RWF : RWL$$

Zeichenerklärung:
F% = Fehler in Prozent
RWF = Fehler-Rohwert (Anzahl der Fehler)
RWL = Leistungs-Rohwert (Anzahl der richtig und falsch gelösten Aufgaben
LG = Gesamtleistung

Eine direkte Beziehung zur Konzentrationsleistung erhält man durch die Bestimmung der Quote der richtigen Resultate:

$$LG = 100 = F\%$$

III. E R G E B N I S S E

Die Ergebnisse der einzelnen Tests wurden in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

1. ERGEBNISTABELLE TEST 1

Labyrinth-Test

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo			Phenobarbital + AAS		
	Zeit	Fehler	Punkte	Zeit	Fehler	Punkte
1	96	2,5	24,5	109	3,5	23,0
2	69	3,0	24,0	91	0	27,0
3	153	4,5	20,5	146	3,0	22,5
4	124	7,0	19,0	79	3,5	23,5
5	123	5,0	21,0	88	0	27,0
6	57	2,5	24,5	64	2,0	25,0
7	335	15,0	6,0	81	0,5	16,5
8	154	8,0	17,0	155	7,0	18,0
Mittelwerte	138,9	5,94	19,56	101,6	2,43	22,81

2. ERGEBNISTABELLE TEST 2

Schreibtest nach HORATZ ("1000 rückwärts")

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo			Phenobarbital + AAS		
	Zeit	Fehler	Punkte	Zeit	Fehler	Punkte
1	48	1,5	50,5	47	1,0	52,0
2	40	4,0	56,0	47	5,0	48,0
3	54	0	46,0	57	1,5	41,5
4	61	0,5	38,5	58	0,5	41,5
5	42	0	58,0	44	0	56,0
6	51	0	49,0	79	3,5	17,5
7	46	0	54,0	41	0,5	58,5
8	72	3,5	24,5	50	0,5	49,5
Mittel-werte	51,75	1,18	47,0	52,87	1,56	45,56

3. ERGEBNISTABELLE TEST 3

Track-Tracer Test

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo		Phenobarbital + AAS	
	Zeit	Fehler	Zeit	Fehler
1	16,8	1	17,0	5
2	19,5	2	22,5	3
3	18,1	7	32,0	3
4	31,4	2	27,2	4
5	19,5	1	18,2	0
6	25,3	2	34,6	0
7	17,2	3	18,9	10
8	15,0	3	16,0	4
Mittel-werte	20,4	2,7	23,5	3,7
Leistungs-punkte (gemittelt)	28,9		27,5	

4. ERGEBNISTABELLE TEST 4

Reaktionstest nach MIERKE

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo	Phenobarbital + AAS
Nr.	Treffer pro 50 Impulse	Treffer pro 50 Impulse
1	46	47
2	49	45
3	49	50
4	44	48
5	47	50
6	47	44
7	48	50
8	48	48
Mittelwerte	47,25	47,75
Leistungspunkte (gemittelt)	47,25	47,75

5. ERGEBNISTABELLE TEST 5

Konzentrations-Leistungs-Test

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo			Phenobarbital + AAS		
Nr.	Rechn. RWL	Fehler RWF	Fehler% F%	Rechn. RWL	Fehler RWF	Fehler% F%
1	122	7	5,7	141	4	2,8
2	155	16	10,3	151	4	2,6
3	144	7	4,8	135	11	8,1
4	100	50	50,0	115	7	6,1
5	100	0	0	101	1	9,9
6	162	3	1,8	130	5	3,8
7	131	22	16,8	139	12	8,6
8	82	12	14,6	84	6	7,1
Mittel-werte	115,7	14,6	13,0	124,5	6,2	6,1
Leistungs-punkte (gemittelt) = Erfolgsprozent		87,0			93,9	

SIGNIFIKANZBERECHNUNG

Um die Ergebnisse auf ihre Aussagekraft zu überprüfen, wurde der WILCOXON-Test für Paardifferenzen verwendet. Dieser Test dient der Prüfung, ob zwei Behandlungsmethoden oder Verfahren am selben Individuum unterschiedliche Ergebnisse zeigt.

Alle statistischen Tests setzen zufällige Stichproben voraus, d.h. es wird vorausgesetzt, daß jede der beiden Beobachtungen eines bestimmten Paares unter gleichen Bedingungen entstanden ist. Es wird aber keine Voraussetzung über die Form der Verteilung der Differenzen gemacht, auch nicht darüber, ob alle aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Die verschiedenen Paare können hinsichtlich Alter, Geschlecht, Intelligenz von verschiedenen Grundgesamtheiten herrühren. Das ist ein wesentlicher Unterschied zu anderen statistischen Tests wie: STUDENT-(t-Test), LORD, WALSH-Test, die eine normalverteilte Grundgesamtheit zur Bedingung haben.
In unseren Versuchen wurden obige Bedingungen eingehalten und die verschiedenen Chargen an den gleichen Probanden getestet.

A und B seien die zu vergleichenden Gruppen, d.h. deren Versuchswerte, $A_i - B_i = d_i$ die Differenz der zwei Resultate, die an der Versuchsperson durch die zwei verschiedenen Pharmaka erzielt wurde.

Auf Grund der Nullhypothese darf angenommen werden, daß sich die Differenzen durchschnittlich von Null nicht unterscheiden,

das heißt, daß gleich viele Differenzen kleiner und gleich viele größer sind als Null.
Null ist somit der Median.

N ist die Gesamtzahl der Versuchspersonen. Man bildet n Paardifferenzen d_i, läßt alle Paardifferenzen, die Null ergeben, weg unter entsprechender Verkleinerung von N und rangiert die Absolutbeträge dieser Differenzen. Darauf summiert man die Ordnungszahlen aller negativen Differenzen und erhält T_-, oder aller positiven Differenzen und erhält T_+.

Ein signifikanter Unterschied besteht, wenn die Prüfgröße (T_+ oder T_-) die Grenzen des Signifikanzbereiches berührt oder außerhalb liegt.
Der Signifikanzbereich, d.h. die Schranken der Signifikanz sind gegeben durch Vorgabe der

"Signifikanzwahrscheinlichkeit": $\alpha = 0{,}05$

Die Signifikanzschranken wurden der in jedem Fachbuch aufgeführten Tafel: "WILCOXON-Test für Paardifferenzen" entnommen.

1. Labyrinth-Test

Tabelle der nach dem WILCOXON-Test notwendigen Differenzberechnung und deren Rangierung:

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo	Phenobarbital + AAS	Differenz
1	24,5	23,0	+1,5
2	24,0	27,0	-3,0
3	20,5	22,5	-2,0
4	19,0	23,5	-4,5
5	21,0	27,0	-6,0
6	24,5	25,0	-0,5
7	6,0	16,5	-10,5
8	17,0	18,0	-1,0
Mittelwerte	19,56	22,81	

Rangfolge der absoluten Differenzen:

+			1,5					
-	0,5	1,0		2	3	4,5	6	10,5
Ordnungs-zahl	1	2	3	4	5	6	7	8

$N = 8$

$\alpha = 0,05$

$T_+ = 3$

$T_- = 33$

Signifikanzschranken ($N = 8$): 3 - 33

2. Schreibtest ("1000 rückwärts")

Tabelle zur Signifikanzberechnung:

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo	Phenobarbital + AAS	Differenz
1	50,5	52,0	- 1,5
2	56,0	48,0	+ 8,0
3	46,0	41,5	+ 4,5
4	38,5	41,5	- 3,0
5	58,0	56,0	+ 2,0
6	49,0	17,5	+31,5
7	54,0	58,5	- 4,5
8	24,5	49,5	-25,0
Mittelwerte	47,0	45,6	

Rangfolge der absoluten Differenzen:

+		2			4,5	8		31
-	1,5		3	4,5			25	
Ordnungszahl	1	2	3	4	5	6	7	8

N = 8

α = 0,05

T_{-} = 15

Signifikanzschranken (N = 8):

3 - 33

3. Track-Trecer-Test

Tabelle zur Signifikanzberechnung:

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo	Phenobarbital + AAS	Differenz
1	30,7	27,1	+ 3,6
2	29,7	28,5	+ 1,2
3	25,0	27,4	- 2,4
4	28,4	26,8	+ 1,6
5	30,7	32,0	- 1,3
6	29,0	30,1	- 1,1
7	29,2	21,9	+ 7,3
8	30,0	28,5	+ 1,5
Mittelwerte	29,0	27,8	

Rangfolge der absoluten Differenzen:

+		1,2		1,5	1,6		3,6	7,3
-	1,1		1,3			2,4		
Ordnungszahl	1	2	3	4	5	6	7	8

N = 8

α = 0,05

T_- = 10

Signifikanzschranken (N = 8): 3 - 33

4. Reaktionstest nach MIERKE

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo	Phenobarbital + AAS	Differenz
1	46	47	- 1
2	49	45	+ 4
3	49	50	- 1
4	44	48	- 4
5	47	50	- 3
6	47	44	+ 3
7	48	50	- 2
8	48	48	0
Mittelwerte	47,25	47,75	

Rangfolge der absoluten Differenzen:

+					3	4		
-	1	1	2	3			4	
Ordnungszahl	1	2	3	4	5	6	7	8

N = 7

α = 0,05

T_- = 17

Signifikanzschranken (N = 7) 2 - 26

5. Konzentrationsleistungs-Test

Tabelle zur Signifikanzberechnung:

Versuchs-person	Phenobarbital + Placebo	Phenobarbital + AAS	Differenz
1	5,7	2,8	+ 2,9
2	10,3	2,6	+ 7,7
3	4,8	8,1	- 3,3
4	50,0	6,1	+43,9
5	0	9,9	- 9,9
6	1,8	3,8	- 2,0
7	16,8	8,6	+ 8,2
8	14,6	7,1	+ 7,5
Mittelwerte	13,0	6,1	

Rangfolge der absoluten Differenzen:

+		2,9		7,5	7,7	8,2		43,9
-	2,0		3,3				9,9	
Ordnungs-zahl	1	2	3	4	5	6	7	8

N = 8

α = 0,05

T_- = 11

Signifikanzschranken (N = 8): 3 - 33

ÜBUNGSZUWACHSTEST

Um zu überprüfen, ob ein Übungsgewinn zwischen dem 1. Versuchstag und dem 2. Versuchstag liegt, wird die für die Medikamente angewandte Methode der Signifikanzbestimmung auch hier verwendet. Es werden hierzu die Leistungen der einzelnen Tage in Beziehung gesetzt, um ein mögliches Ansteigen der einzelnen Leistungen durch Übung zu erkennen und damit eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden.

Als Signifikanzgrenze wurde auch hier wieder
α = 0,05 angenommen.

Es wurden folgende Ergebnisse festgestellt:

Test 1 (Labyrinth Test)

	Mittelwerte der Punktzahlen	
1. Tag	20,4	α = 0,05
2. Tag	22,0	N = 8
		T_{-} = 21 (3 - 33)
		nicht signifikant

Test 2 (Schreibtest)

1. Tag	44,7	α = 0,05
2. Tag	47,9	N = 8
		T_{-} = 27 (3 - 33)
		nicht signifikant

Test 3 (Track-Tracer Test)

1. Tag	29,2	α = 0,05
2. Tag	27,7	N = 8
		T_{-} = 9 (3 - 33)
		nicht signifikant

Test 4 (Reaktionstest)

	Mittelwerte der Punktzahlen	
1. Tag	46,5	α = 0,05
2. Tag	48,5	N = 7
		T_- = 1,5 (2 - 26)
		signifikant

Test 5 (Konzentrationsleistungstest)

1. Tag	11,8	α = 0,05
2. Tag	7,4	N = 8
		T_- = 16 (3 - 33)
		nicht signifikant

IV. DISKUSSION

Zu Test 1: Die Ergebnisse des Labyrinth-Tests unterscheiden sich bei den beiden Gruppen - an den Mittelwerten gemessen - deutlich. Bei 7 der 8 Versuchspersonen tritt bei der Kombination von Phenobarbital mit Adamantin eine geringere Fehlerzahl bzw. eine kürzere Bearbeitungszeit auf.
Die Leistungspunkte liegen nach Phenobarbital und AAS um 17 % höher als nach Phenobarbital mit Placebo. Der Übungszuwachs vom 1. zum 2. Tag der Versuche beträgt 8 %.
Der Leistungsgewinn nach Phenobarbital mit AAS ist statistisch signifikant.

Zu Test 2: Der Zahlenschreibtest "1000 rückwärts" wurde zwar als relativ anspruchslos charakterisiert, aber bewußt ins Testprogramm aufgenommen, um Leistungsänderungen bei verschiedenen Belastungsgraden feststellen zu können.
Die Mittelwerte von Zeit und Fehlerzahl sind unter der Wirkung von Adamantin und Phenobarbital gering erhöht, dadurch ergibt sich hier eine um ca. 3 % verminderte Leistungspunktzahl, der Übungsgewinn beträgt hier ebenfalls 3 %.

Zu Test 3: Beim Track-Tracer Test erwarteten wir infolge der kurzen Testdauer keine großen Unterschiede.
Die Mittelwerte schwanken um ca. 5 %. Sowohl Zeit wie Fehlerzahl waren erhöht, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.
Der Übungsgewinn beträgt im Mittelwert ebenfalls 5 %.

Zu Test 4: Beim Reaktionstest nach MIERKE konnten 5 der 8 Versuchspersonen nach Adamantin mit Phenobarbital eine höhere Trefferzahl erreichen als nach Phenobarbital + Placebo. Bei einer Versuchsperson waren die Leistungen gleich, bei 2 erniedrigt. Die Mittelwerte ergaben

keinen signifikanten Unterschied.
Ordnet man die Testergebnisse nach dem jeweiligen 1. und 2. Versuchstag, so ergibt sich hier statistisch signifikanter Übungsgewinn. Hiernach konnten 6 der 8 Versuchspersonen beim 2. Versuch eine günstigere Trefferzahl erreichen, bei einer Vp war die Leistung gleich, bei einer vermindert.

Zu Test 5: Der Konzentrations-Leistungs-Test kann als der anspruchsvollste im Hinblick auf die Belastung der Versuchsperson gewertet werden. Er war als letzter in der Testreihe durchgeführt worden, so daß die halbständige konzentrierte Rechenarbeit nach vorangegangenen Aufgaben für die Probanden eine besondere geistige Belastung bedeutete. Daher konnte von diesem Test – wenn eine Wirkung der Pharmaka angenommen werden konnte – das deutlichste Ergebnis erwartet werden.
Die Zahl der geleisteten Aufgaben (Leistungsrohwert) unterscheidet sich im Mittelwert um 8 %. Der Leistungsrohwert scheint zwar mehr von der Konstitution abhängig zu sein, doch waren seine Unterschiede nicht wesentlich anders als bei der dispositionsabhängigen Fehlerprozentzahl. Auch sie zeigte Unterschiede von ca. 7 % und war nach Phenobarbital + Placebo höher als nach Adamantin + Phenobarbital. Die Bedingungen für eine statistische Signifikanz wurden jedoch nicht erfüllt.

Die Zusammenfassung der Testergebnisse zeigt, daß bei drei der fünf Tests die Leistungen nach Phenobarbital + Adamantin über denen nach Phenobarbital + Placebo lagen. Signifikant war der Unterschied allerdings nur bei einem Test, wobei noch berücksichtigt werden muß, daß bei Test 4 ein Übungsgewinn erzielt wurde, der statistisch signifikant ist. Bei den übrigen Tests war kein oder nur ein geringer Übungsgewinn zu erkennen, wie bei Test 2 und 3, der sich ungefähr im Rahmen der Schwankungen der beiden Testreihen bewegte oder, wie bei Test 5, deutlich darunter lag. Bei 2 der Tests waren die Leistungen nach Phenobarbital + AAS schlechter als nach Phenobarbital + Placebo, doch waren diese Unterschiede sehr gering und statistisch nicht signifikant. Auffällig ist dabei, daß bei den Tests unter Phenobarbital + AAS ein besseres Ergebnis erscheint als nach nach Phenobarbital + Placebo, bei denen von den Probanden eine höhere Konzentration, längere Aufmerksamkeit und kompliziertere Leistungen gefordert wurden. Dagegen sind bei den einfacheren Prüfungen des Orientierungsvermögens, der motorischen Koordination und des Reaktionsvermögens keine Unterschiede erfaßt worden.

Auch von anderen Autoren konnte bei der Bestimmung sedierender Effekte von Schlafmitteln oder Antihistaminika beobachtet werden, daß bei kurzdauernden Testaufgaben die vigilanzsteigernden Impulse ausreichen, den spezifischen pharmakodynamischen dämpfenden Effekt zu durchbrechen und für kurze Zeit ein ausreichendes Leistungsvermögen herzustellen.

Dauer der einzelnen Tests:

1. Labyrinth-Test 2 min. (Mittel)
2. Zahlen-Schreibtest 1 min. (Mittel)
3. Track-Tracer Test 20 sec. (Mittel)
4. Reaktionstest (MIERKE) 3,5 min. (Mittel)
5. KLT-Test 30 min.

Der Reaktionstest nach MIERKE dauerte allerdings länger als der Labyrinth-Test, doch ist er in seine Aufgaben auflösbar in immer wiederkehrende Einzeloperationen von wenigen Sekunden Dauer, bei denen die Versuchsperson keiner neuerlichen Orientierung oder Motivierung bedarf, so daß sich bei diesem Test erst nach wesentlich längerer Zeit Ermüdungserscheinungen zeigen können.

Dementsprechend empfinden die Versuchspersonen die lang dauernde Leistungsforderung beim Konzentrationsleistungstest als unangenehme Stress-Situation, die sie unwilliger auf sich nehmen, als andere Tests. In größeren Reihenuntersuchungen soll es nach den Berichten anderer Autoren beim KLT am häufigsten vorkommen, daß Versuchspersonen, und insbesondere Kranke, seine konsequente Durchführung ablehnen.

Die anspruchsvolleren Tests legen aber trotz der unzureichenden Signifikanz der ganzen Reihe die Vermutung nahe, daß Amantadin einer durch Barbiturate produzierten Leistungseinbuße entgegenwirkt.

Um die Aussagekraft der bisherigen Resultate zu steigern, müßte die Zahl der Versuchspersonen, die sich unter gleichen Bedingungen dem Test unterziehen, um weitere 8 auf 16 erhöht werden.

Man könnte auch versuchen, einzelne Tests zu modifizieren, und zwar:

beim Track-Tracer mehrere Wiederholungen, so daß auch der unmittelbare Übungsgewinn bei der Feinmotorik beurteilt werden kann,

beim Reaktionstest nach MIERKE durch längere Dauer, um den Eintritt von Ermüdungseffekten besser zu erfassen.

Der Schreibtest "1000 rückwärts" könnte dann, um Zeit zu sparen, aus der Testreihe entfernt werden.

Bei verlängerter Durchführungszeit würde auch er nur den Eintritt von Ermüdung erfassen, die Leistungspunkte dürften dann jedoch sehr von dispositionellen Faktoren abhängen.
Der KLT könnte eventuell bei der Durchführung um 5 Minuten gekürzt werden, ohne die Aussagekraft wesentlich zu beeinträchtigen.

Um die Unterschiede in den psychoexperimentellen Testbefunden, die keine befriedigende statistische Signifikanz hatten, besser beurteilen zu können, soll noch kurz auf die Unterschiede der elektroenzephalographischen Vigilanzbestimmung bei den Versuchspersonen eingegangen werden; diese sollen ausführlicher in einer getrennten Arbeit dargestellt werden (PETERSEN).

EEG-Befunde

Die besonderen Wellenformen des Schlaf-EEG, wie Vertexwellen, K-Komplexe, Sigma-, Lambda-, und Thetawellen, wurden analysiert und ausgezählt. Dabei wurde das EEG in 40 Sekunden-Epochen eingeteilt und die Vigilanz (der Wachheitsgrad oder die Schlaftiefe) in einer von KUGLER modifizierten Einteilung nach LOOMIS bestimmt.

Dazu wurde in analoger Weise die Menge der raschen Augenbewegungen (RAB), Zeichen hoher Viglanz, und der langsamen Augenbewegungen (LAB), — Zeichen der Schläfrigkeit, maximal in den Stadien A_2-B_o — geschätzt und mit Indexzahlen ausgedrückt.
Die Indexzahl 10 entspricht einem 100 % Index, d.h. während dieser ganzen 40 Sekunden-Epoche waren die entsprechenden Bewegungen vorhanden, die Zahl 5 drückt einen 50 % Index aus, d.h. in der Hälfte der Epoche waren sie vorhanden, bei der Zahl 0 fehlten sie völlig.

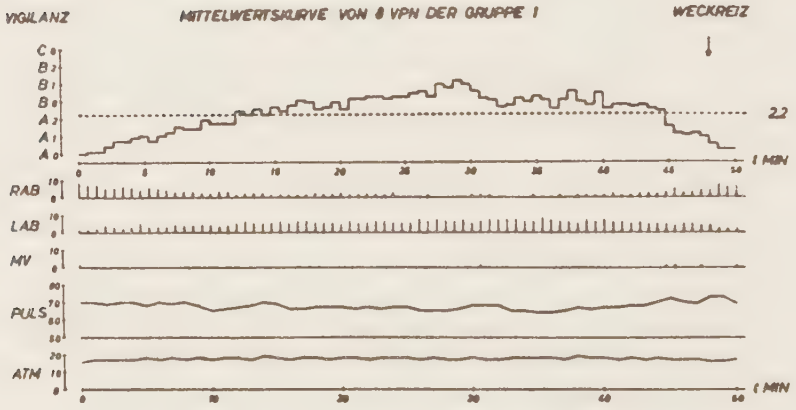
Bei der Bestimmung der Vigilanz drücken die einzelnen Zahlenwerte, und damit auch die graphische Darstellung, die Veränderungen nicht analog dem zeitlichen Ablauf aus, sondern als Mittelwert der einzelnen 40-Sekunden-Epochen.
Daher wird die graphische Kurve in Treppen-Form dargestellt.

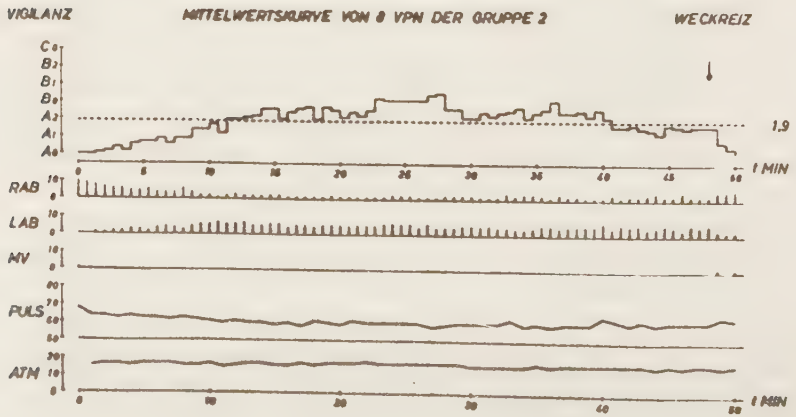
Einteilung und Bestimmung der Schlafstadien
(Vereinfacht nach dem Schema von KUGLER)

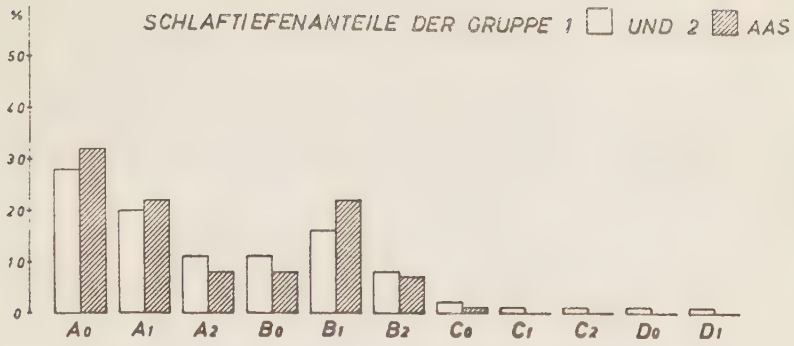
Stadienbezeichnung			EEG-Muster
LOOMIS	KUGLER		Führendes Kennzeichen
	Wachheit	A_o	Normvariante
A	Ermüdung	A_1	Alpha-Diffusion
		A_2	Alpha - klein, spärlich
B	Nullstadium	B_o	Flache- Theta
	Einschlafen	B_1	Sigma - klein Theta -mittelhoch
		B_2	Sigma - mittelhoch Theta - mittelhoch
C	Leichter Schlaf	C_o	Hohe Theta u. Sigma 30 % der Zeit
		C_1	Hohe Theta, 50% der Zeit
		C_2	Langsame Theta, Fast kontinuierlich
D	Mittlerer Schlaf	D_o	Delta bis 30% d.Zeit
		D_1	Delta bis 50% d.Zeit
		D_2	Delta bis 80% d.Zeit
E	Tiefer Schlaf	E	Langsame Delta, hoch kontinuierlich

Die folgenden beiden Tafeln zeigen die Verlaufskurve für die Gesamtheit jeweils einer Gruppe in einer Mittelwertkurve. Hierfür wurden die Werte der entsprechenden 40 Sekunden-Epochen aller 8 Versuchspersonen gemittelt.

Gruppe 1: Phenobarbital + Placebo
Gruppe 2: Phenobarbital + Amantadin







Hier zeigt sich, daß unter dem Einfluß von Amantadin (Gruppe 2) das Stadium der Wachheit A_0 prozentual erhöht war, die Stadien der Ermüdung A_1, A_2 und des Nullstadiums B_0 waren erniedrigt. Lediglich das Einschlafstadium B_1 war prozentual erhöht. Die in der Gruppe 1 auftretenden Schlafstadien C_0, C_1, C_2 sowie D_0, D_1 wurden unter AAS-Gabe nicht erreicht.

Eine im Mittelwert höhere Vigilanz der Versuchspersonen unter Amantadin-Wirkung ist deutlich erkennbar.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe kombinierter psychodiagnostischer Testmethoden wurde eine Beeinflussung der menschlichen Konzentrationsleistung unter der Wirkung des Pharmakons: Adamantyl-(1)-aminsulfat (AAS) festzustellen versucht.

Eine Kombination von fünf psychodiagnostischen Tests wurde im doppelten Blindversuch unter zwei verschiedenen Bedingungen durchgeführt:

1. unter der Wirkung von Phenobarbital + Placebo
2. unter der Wirkung von Phenobarbital + AAS.

Die Folge des zeitlichen Ablaufs der beiden Versuche war randomisiert.

Der Vergleich der Testserien ergab in zwei Tests unter Amantadin bessere Leistungen, die jedoch nur in einem Falle statistisch signifikant war.

Man kann vermuten, daß AAS einer stoffwechselbedingten Leistungseinbuße entgegenwirkt und bestimmte Funktionen verbessert.

Eine parallel zu dieser Arbeit und unter denselben Bedingungen durchgeführte Untersuchung der Versuchspersonen mit Hilfe des Elektroencephalogrammes konnte deutlichere Ergebnisse erzielen.

VI. LITERATUR

1. CHAPUIS, F.
Der Labyrinth-Test
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1959

2. DOENICKE, A., J. KUGLER, W. SPANN, E. LIEBHARD, H. KLEINERT:
"Hirnfunktion und psychodiagnostische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen und Alkoholbelastungen".
Anaesthesist 15 (349 - 355) 1966

3. DOENICKE, A., J. KUGLER, M. LAUB:
"Evaluation of recovery and street fitness by EEG and psychodiagnostic tests after anaesthesia"
Canad. Anaesth. soc. 14 (567-583) 1967

4. DOENICKE, A., H. KLEINERT: "Arzneimittel, Alkohol und Verkehrstüchtigkeit". Med. Klinik 62 (835 - 840) 1967

5. DÜKER, H., G.A. LIENERT:
"Der Konzentrationsleistungstest"
Verlag für Psychologie, Dr. D.J. Hogrefe
Göttingen 1959

6. FÜNFGELD, E.W.: "Adamantylaminsulfat".
Med. Klinik 65 (1703 - 1706) 1970

7. FÜNFGELD, E.W.: "Adamantinwirkung bei Parkinsonismus"
DMW 95 (1834 - 1836) 1970

8. HAAS, E., E. KREUSCHE, M. STRICKSTROK
"Vergleichende elektronystagmographische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen mit Thiopental, Methohexital und einem Phenoxyessigsäurederivat". Anaesthesist 12
(346 - 349) 1963

9. HERNANDEZ-PEON, R.: "Die neutralen Grundlagen des Schlafes".
Arzneim.Forschung, Drug Res. 15 (1099 - 1118) 1965

10. KREUSCHER, K.
"Zur Straßenverkehrstüchtigkeit nach Anwendung von Propanidid" in
"Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoessigsäure-
derivat Propanidid (Epontol)
herausgegeben von
K. HORATZ, R. FREY, M. ZINDLER
Springer Verlag Berlin 1965, S. 293 - 298

11. KUGLER, J.
"Elektroencephalographie in Klinik und Praxis"
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1966, 2. Aufl.

12. MORTILLARO, M., K. KANIG, W. EMSER
"Der Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität
des Rattengehirns".
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 213 (327 - 344) 1970

13. MORTILLARO, M., E.W. FÜNFGELD: "Der Einfluß von Adamantinsalzen
auf die bioelektrische Aktivität des Rattengehirns".
Arzneim. Forschung, 21 (497 - 502) 1971

14. PETERSENN, H.-H.: "Elektroencephalographische Vigilanz-
bestimmung nach Adamantin".
Diss.Arbeit, Ludwig-Maximilians-Universität
München 1973 (z.Z. noch in Arbeit).

15. VÖLLER, G.W.: "Die Behandlung des Parkinson-Syndroms
mit Adamantin. DMW 95 (935 - 937) 1970

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung während der Arbeit. Bei Frau M. Laub bedanke ich mich für ihre stete Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 8. November 1939 wurde ich in München als Sohn des Apothekers Fritz Balzer und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Heyl geboren.

Nach neunjährigem Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Garmisch-Partenkirchen legte ich dort 1959 die Reifeprüfung ab. Mein damaliges Berufsziel war es, Apotheker zu werden, so schloß ich meine Praktikantenzeit in der Marien-Apotheke, Partenkirchen 1961 mit dem pharmazeutischen Vorexamen ab.

Danach diente ich zwei Jahre bei der Bundeswehr, zuletzt als Leutnant der Reserve an der Sanitäts-Akademie der Bundeswehr in München.

1963 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde in München, das ich nach dem Physikum 1966 mit dem Staatsexamen im Juli 1969 abschloß.

Seit August 1969 bin ich als Assistenzzahnarzt bei Dr. P. Chronz in Donauwörth tätig.